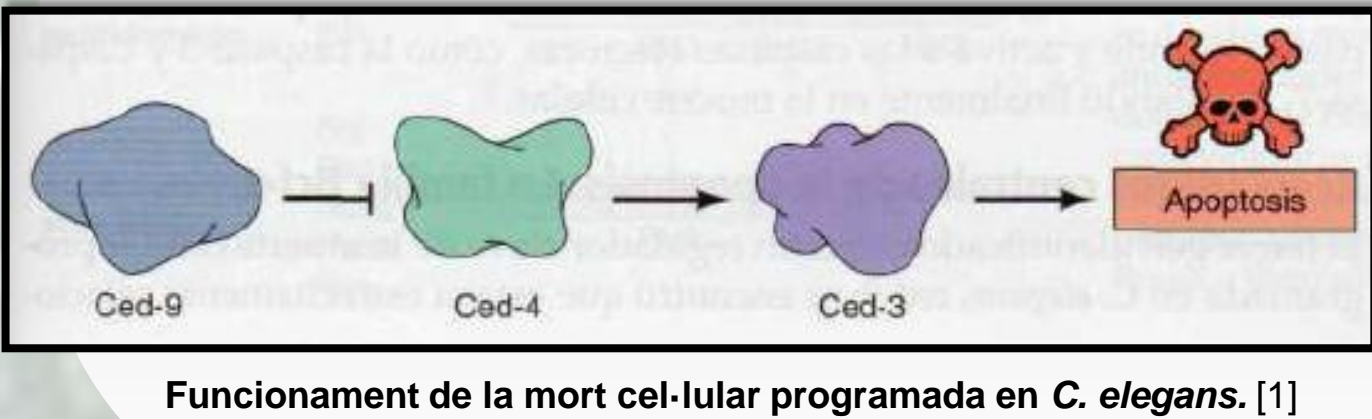


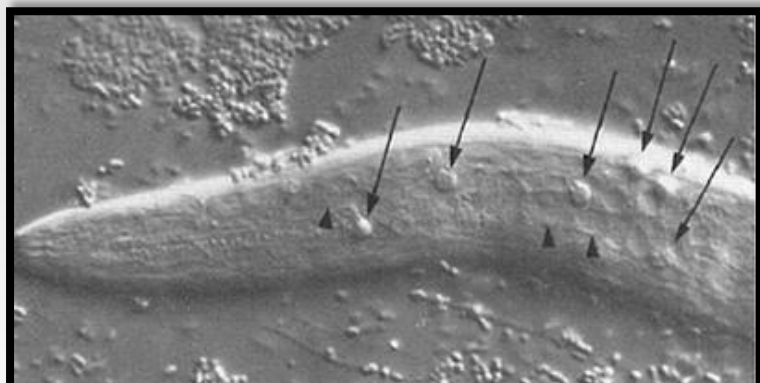
Introducció

Història

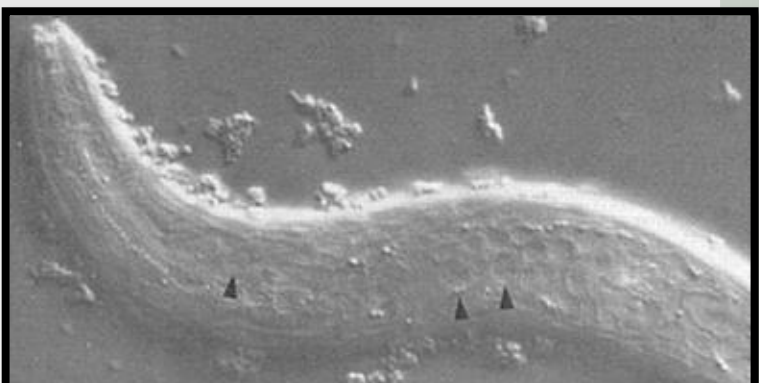
- El terme mort cel·lular programada va ser proposat per Lockshin i Williams el 1964. El terme apoptosi va ser encunyat per primera vegada per Kerr, Wyllie i Currie [1].
- Als anys 70, Robert Horvitz i Hilary M. Ellis [2] van treballar amb Caenorhabditis elegans per tal d'identificar els gens relacionats amb l'apoptosi observant microscòpicament el destí de les cèl·lules durant el desenvolupament del nematode. Les mateixes cèl·lules morien en diferents embrions.
- Gens: Ced-3 (Membre de la família de les caspases. + Apoptosi), Ced-4 (Proteïna que activa les caspases. + Apoptosi), Ced-9 (Relacionat amb l'oncogen Bcl-2. - Apoptosi)
- La proteïna Ced-9 actua upstream de Ced-4, que activa a Ced-3. Ced-3 es relaciona amb les caspases, Ced-4 amb Apaf-1 en mamífers i Ced-9 amb la família Bcl-2.



Funcionament de la mort cel·lular programada en C. elegans. [1]



Fotomicrografia d'un cuc normal. Les cèl·lules que moren són més refringents i estan indicades amb fletxes. [2]



Fotomicrografia d'un cuc mutant per Ced-3. No estan presents les cèl·lules que pateixen mort en el cuc normal. [2]

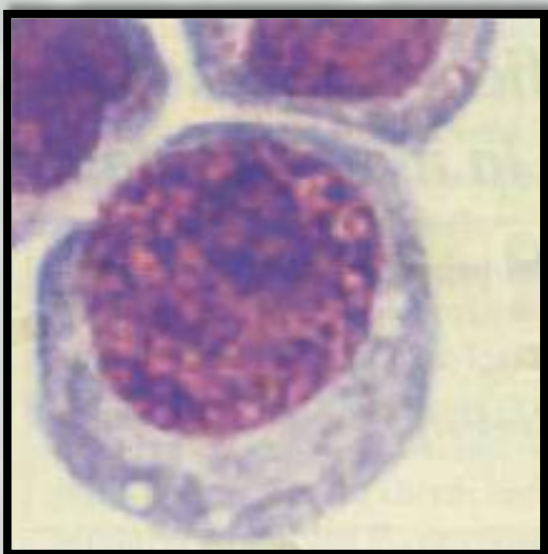
Funció

Desenvolupament organismes multicel·lulars

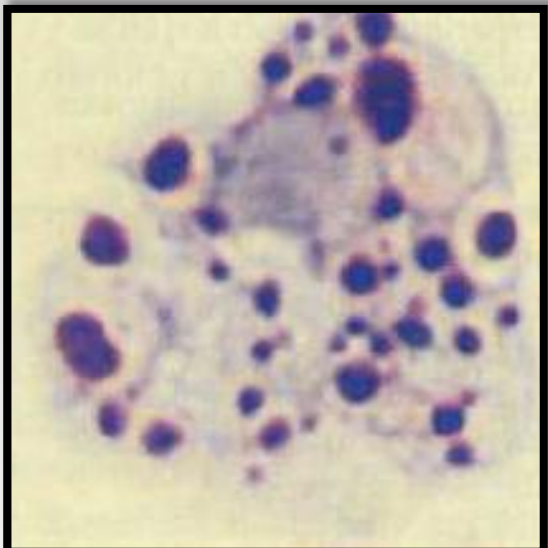
Basat en

Prolifерació
Diferenciació
Mort cel·lular

- La mort cel·lular en adults està equilibrada amb la renovació cel·lular. Equilibri entre proliferació cel·lular i mort cel·lular.
- La majoria de les morts cel·lulars en organismes multicel·lulars resulten d'un procés fisiològic de mort cel·lular programada.
- Funcions mort cel·lular programada (PCD): 1. Mecanisme de defensa (eliminació de cèl·lules infectades per virus o amb lesions a l'ADN), 2. Regulació de les relacions entre cèl·lules, 3. Manteniment homeòstasi
- Anomalies en la mort cel·lular estan associades amb patologies com el càncer, les malalties autoimmunes i els trastorns neurodegeneratius com el Parkinson o l'Alzheimer.



Micrografia lumínica d'una cèl·lula leucèmica humana normal. [1]



Micrografia lumínica d'una cèl·lula leucèmica humana apoptòtica, on es veu la condensació cromàtica i la fragmentació nuclear. [1]

Mort cel·lular

- Segons el NCCD (Nomenclature Committee on Cell Death), una cèl·lula s'ha de considerar morta quan hagi perdut la integritat de la seva membrana plasmàtica, quan la cèl·lula i el seu nucli hagin patit fragmentació en cossos apoptòtics o quan aquests fragments hagin estat fagocitats per cèl·lules adjacents. Aquesta cèl·lula morta, ha passat un punt de no retorn, que es basa en una activació massiva de caspases, una pèrdua del potencial transmembranar al mitocondri, una permeabilització completa de la membrana mitocondrial externa i una exposició a la superfície de la membrana plasmàtica de fosfatidilserina o PS (residus "eat me"). [3]
- La mort cel·lular pot ser natural o accidental i pot donar-se com a conseqüència de agressions externes (físiques o químiques), infeccions d'organismes patògens i envelliment cel·lular.

Programada

APOPTOSI

- ↑porositat de la membrana mitocondrial, alliberació de proteïnes mitocondrials, activació en cascada de les caspases, translocació de la PS a la superfície de la membrana, lobulació membrana, trencament del nucli en fragments amb membrana (cossos apoptòtics). Hi ha 3 vies: Extrínseca, Intrínseca, Perforines
- Death receptors (TNF), Ligand TNF, FADD, Procaspasa8
- Mitocondri, CTLs, MPTP, Perforina, Granzims, Endonucleasa A i B, Caspases (10)

Apoptosi induïda per antifolats en cèl·lules de melanoma metastàtic humà. SEM [4]

ANOIKIS

- Mort apoptòtica induïda per pèrdua d'adhesió al substrat o a altres cèl·lules. Excepte la inducció específica, el mecanisme molecular de l'anoikis és igual que el de l'apoptosi.

Cèl·lules de càncer de pit marcades amb fluorescència. Els punts verds són autofagosomes. [5]

AUTOFÀGIA

- Mort no apoptòtica que es dona en eucariotes. Es formen autofagosomes que envolten àrees del citoplasma i es fusionen amb lisosomes. Es dona quan no hi ha apoptosi i afecta poc in vivo.

Via de transducció de senyals de l'autofàgia. [6]

NECROPTOSIS

- Necrosi regulada. S'activa pels mateixos estímuls que l'apoptosi. Característiques morfològiques de necrosi patològica. S'inicia amb TNFα, activació RIP1 que va al mitocondri, interromp ADP-ATP, disfunció mitocondrial.

Via de transducció de senyals de la Necroptosis. [6]

CORNIFICACIÓ

- Té lloc en l'epidermis. Es formen corneòcits (queratinòcits morts) que tenen proteïnes per la formació de la capa còrnia de la pell. És un procés de diferenciació en el qual s'activa la maquinària cel·lular, sobretot caspases.

CICD

- "Caspases-independent cell death". Mort no apoptòtica. Mostra característiques similars a l'apoptosi, com la permeabilització de la membrana externa del mitocondri. No hi ha una reacció en cascada de les caspases.

PARP-1

- És una necrosi regulada que es centra en l'activitat d'un enzim, PARP-1. Enzim que manté l'estabilitat del genoma. Una sobre-activació; mort independent de caspases.

Mecanisme de la mort cel·lular mediada per PARP-1. [6]

Atípica

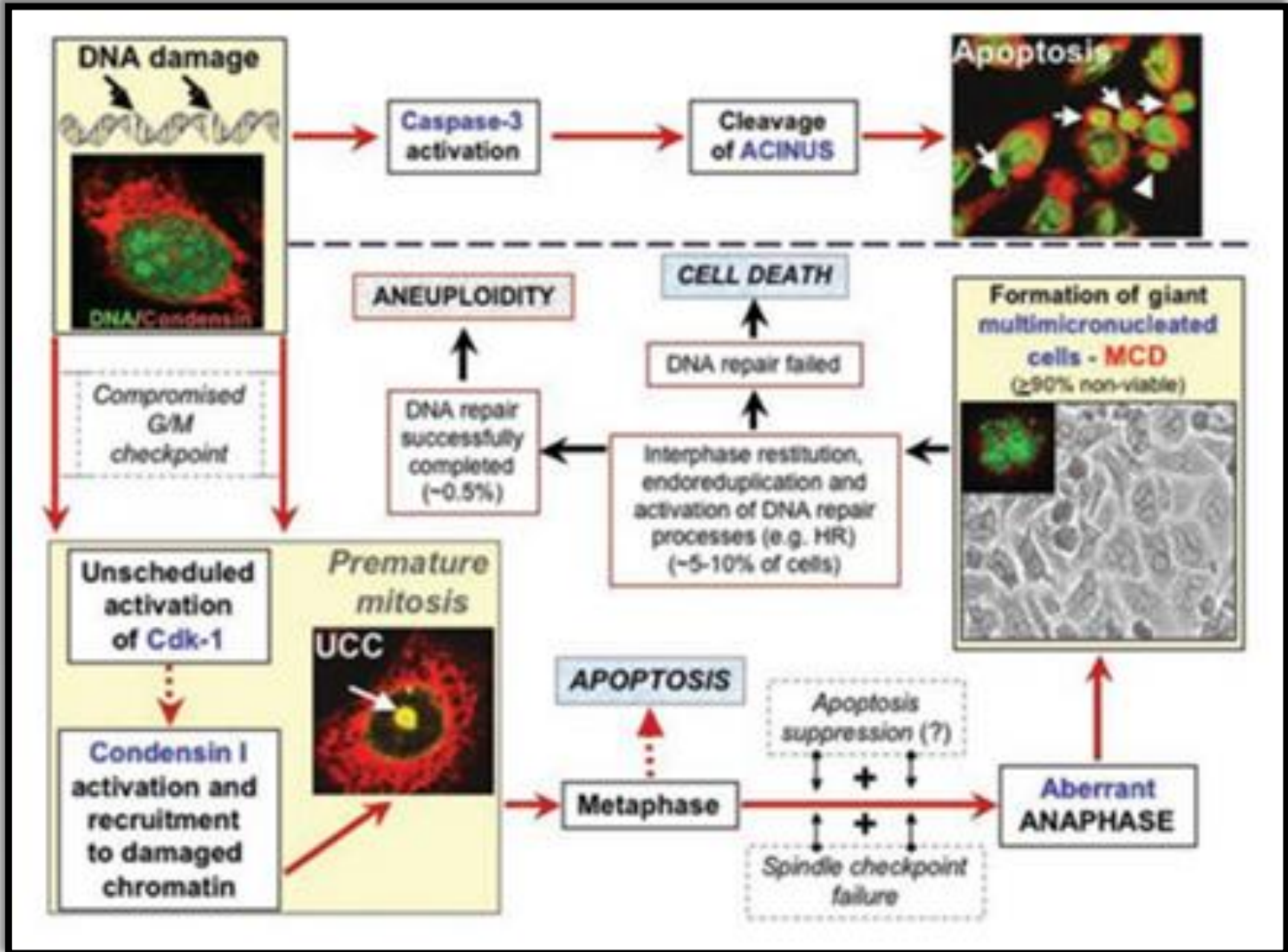
MCD (Mitotic catastrophe)

- Té lloc després d'una mitosi fallida que dona cèl·lules amb micronuclis (cèl·lules amb alteracions als checkpoints). Es pot donar per una activació no regulada de Cdk1 o per una duplicació dels centrosomes.

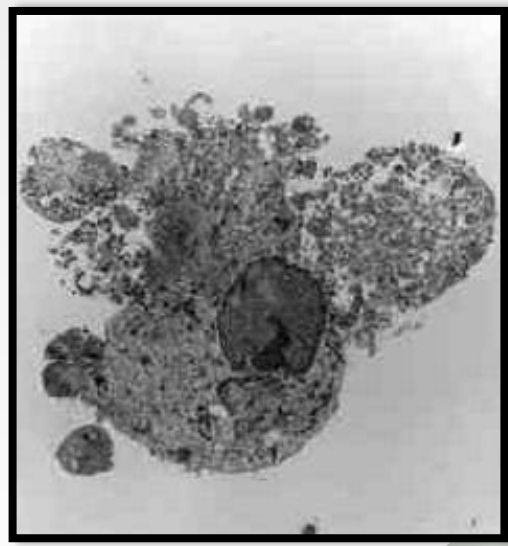
No programada

NECROSI

- Es tracta d'una mort accidental, ràpida, incontrolada i inespecífica de les cèl·lules que resulta d'una lesió aguda com a conseqüència dels canvis extrems de les condicions físico-químiques i efectes directes sobre la integritat de la membrana. Els mitocondris no funcionen bé, no hi ha producció d'energia ni regulació osmòtica, hi ha oncosi, inflament d'òrgànuls, trencament de la membrana plasmàtica i pèrdua del contingut intracel·lular.
- LISI CÈL·LULA I PROCÉS INFLAMATORI



Visió actual dels mecanismes de la MCD. [7]



Micrografia electrònica d'una cèl·lula necròtica amb una pèrdua important de la integritat de la membrana plasmàtica[8]

Càncer

- El càncer és la diana de les investigacions actuals sobre mort cel·lular programada. Els factors que fan disminuir l'apoptosi estan relacionats amb l'aparició de tumors i càncers.
- La majoria de les cèl·lules canceroses no pateixen apoptosi. i per tant, tenen cicles vitals més llargs.

Lesió a l'ADN → Estrès cel·lular → Genomes danyats → Possible desenvolupament de càncer

- p53 és un factor de transcripció activat després de la detecció de danys en l'ADN i atura la cèl·lula en un punt del cicle cel·lular. Si no es repara el dany, p53 indueix apoptosi activant transcripcionalment gens que codifiquen per PUMA i Noxa (família Bcl-2 proapoptòtica només BH3).
- Defectes en l'apoptosi i l'autofàgia poden conduir al desenvolupament d'un càncer. L'autofàgia suprimeix la tumorigènesi perquè existeix la proteïna Beclin-1, que forma un complex amb la PI3-k (phosphoinositide-3-kinase) responsable de la formació d'autofagosomes. En ratolins Beclin-1+/-, hi ha gran incidència de tumors espontanis.
- Induir apoptosi mitjançant l'activació de receptors de mort en cèl·lules canceroses és una gran idea ja que a diferència dels agents quimioterapèutics o la radioteràpia, les cèl·lules pateixen apoptosi independentment del factor p53 (mutat en més de la meitat dels càncers).

| Molècula diana per tractar el càncer | Mecanisme d'acció | Utilitat clínica |
|--|--|--|
| TNF/Fas | Mort de cèl·lules diana del sistema immunitari, com les canceroses | Pobre degut als seus efectes tòxics. Poden afectar a cèl·lules normals |
| Apo2L/TRAIL | Són altres lligands pels receptors de TNF | Futur: indueixen apoptosi en cèl·lules tumorals, però no en normals |
| Aplidin® (de la companyia biofarmacèutica PharmaMar i d'origen marí) | Ràpid desequilibri oxidatiu en cèl·lules tumorals, activant vies que condueixen a l'apoptosi | Provant en assaigs clínics de fase III pel mieloma múltiple. Moren cèl·lules tumorals sensibles al fàrmac. |

Conclusions

- Des del descobriment i la identificació dels gens relacionats amb l'apoptosi, s'ha investigat molt sobre la mort cel·lular programada i no programada. El comitè NCCD, ha establert noves nomenclatures per nous tipus de mort cel·lular, els límits entre els quals no estaven ben definits.

El coneixement dels gens implicats en les diferents vies ha suposat una gran eina per l'estudi de possibles fàrmacs que actuïn sobre determinades dianes cel·lulars per estimular o inhibir les vies de mort cel·lular dependent de la patologia que es tracti, centrant l'atenció en el càncer.

Bibliografia

1. La célula. Cooper et al. Marbán Libros. 2005.
2. Hilary M. Ellis, H. Robert Horvitz. Genetic Control of Programmed Cell Death in the Nematode C. elegans. Cell. 44, 817 - 829 (1986).
3. G Kroemer et al. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009. Cell Death Differ. 16, 3 - 11 (2009).
4. Concurso de Fotografía Científica 2012. Universidad del País Vasco.
5. Autophagy - recycling and survival. BioPro. Biotechnology and Life Sciences in Baden-Württemberg.
6. Alexei Degterev, Junying Yuan. Expansion and evolution of cell death programmes. Nature Reviews Molecular Cell Biology. 9, 378 - 390 (2008).
7. Blank M, Shiloh Y. Programs for cell death. Apoptosis is only one way to go. Cell Cycle. 6, 686 - 695 (2007).
8. Francis Ka Ming Chan PHD. The role of Programmed Cell death in Immune Functions and Diseases. University of Massachusetts Medical School.